

· 专家述评 ·



强金伟，主任医师、教授、博士生导师。现任复旦大学附属金山医院副院长兼影像科主任。主要社会职务：中国医疗保健国际交流促进会放射学分会委员、上海市放射专科委员会委员、质控与安全学组副组长；兼任《复旦学报（医学版）》《中国临床医学》《诊断学理论与实践》编委，*J Magn Reson Imaging*、*Acad Radiol*、*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*、*Acta Biomaterialia*、*BMJ Open*等SCI收录杂志审稿专家。擅长妇科疾病和体部肿瘤的影像学诊断。主持国家自然科学基金2项，上海市科委和卫生与计划生育委员会重点项目等科研课题10多项。在核心期刊上发表论文140余篇，其中28篇发表在*Eur Radiol*、*J Magn Reson Imaging*、*AJR*、*Lung Cancer*、*PLoS One*等SCI收录期刊。主编、副主编专著3部。获上海市科学技术三等奖1项，金山区科技进步一等奖、二等奖各1项。

磁共振功能成像在卵巢肿瘤中的临床应用研究

强金伟

复旦大学附属金山医院影像科，上海 201508

【摘要】 卵巢肿瘤的死亡率居妇科肿瘤首位，且组织病理学和形态学类型复杂，有良性、交界性及恶性之分，常规影像学表现存在较多重叠，诊断有一定困难。磁共振功能成像技术如扩散加权成像（diffusion-weighted imaging, DWI）、动态增强MRI（dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI）和磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy, MRS）正越来越多应用于卵巢肿瘤的诊断和研究。通过评估卵巢肿瘤的水分子运动异常、微血管灌注特性及代谢产物浓度变化，可获悉肿瘤的功能和代谢状态，有助于卵巢肿瘤的定性和鉴别诊断，指导临床制订手术方案，进行疗效评估和随访监测。

【关键词】 磁共振功能成像；卵巢肿瘤；应用

中图分类号：R445.2 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2016)01-0011-05

Clinical application of functional MRI in ovarian tumors QIANG Jinwei (Department of Radiology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Correspondence to: QIANG Jinwei E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

【Abstract】 Ovarian tumors are the first cause of death in gynecological malignancies. Their histopathological and morphological patterns are complicated and variable, and can be categorized as benign, borderline and malignant. There is a considerable overlap in conventional imaging appearances of ovarian tumors, leading to a difficult diagnosis. Functional magnetic resonance imaging (FMRI) such as diffusion-weighted imaging (DWI), dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) has been increasingly applied in the clinical diagnosis and study of ovarian tumors. Through probing into the changes of motion of water molecule, microvascular perfusion, and concentration of metabolites, FMRI can harvest the functional and metabolic information of ovarian tumors, and thus help diagnosing and differentiating ovarian tumors, making surgical plan, evaluating therapeutic effect, and monitoring tumor recurrence.

【Key words】 Functional magnetic resonance imaging; Ovarian tumor; Application

卵巢肿瘤发生隐匿，发现时常为晚期，死亡率居妇科肿瘤首位；且种类繁多，组织和形态类型复杂。因此，及时、准确的诊断对治疗和预后具有重要影响。虽然MRI以其良好的软组织对

基金项目：国家自然科学基金项目(No: 81471628)；上海市卫生系统先进适宜技术推广项目(No: 2013SY075)；上海市医学重点建设专科(No: ZK2015A05)。

通信作者：强金伟 E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

比及多方位、多序列成像较超声和CT具有更好的准确性和特异性,但仍有很多限制^[1]。与MRI常规成像相比,扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、动态增强MRI(dynamic contrast enhancement, DCE-MRI)和磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可无创性分析病变的水分子运动异常、血流灌注异常和代谢产物浓度变化,使MRI对人体的研究深入至细胞分子和代谢水平,为卵巢肿瘤良恶性鉴别及病理类型分析等提供了新的手段。

1 DWI在卵巢肿瘤中的应用

临床上最常使用的成像速度快的平面回波成像技术可去除运动伪影,扩散敏感因子b值为800或1 000 mm²/s^[2-3]。Moteki等^[4]最早对卵巢囊性病进行DWI研究,发现卵巢囊肿和浆液性囊腺瘤较恶性卵巢病变的囊性成分有更高的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值,而黏液性囊腺瘤与恶性肿瘤的ADC值无显著差异。他们认为囊液的黏滞度、蛋白浓度、糖及核酸含量不同是造成这种差异的原因。该研究一定程度上显示DWI具备分析囊液构成,鉴别肿瘤良恶性的功能。随后, Sarty等^[5]的研究也获得相似结果。席艳丽等^[6]研究显示,良恶性肿瘤囊性部分的ADC值有显著差异,鉴别诊断的最佳阈值为 $2.755 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。他们认为恶性肿瘤的囊液内坏死组织碎片及各种炎性细胞限制了水分子扩散运动是导致ADC值较良性肿瘤更低的原因。但另一些研究认为,ADC值的诊断价值有限^[3, 7-9]。结果不一致可能是由于研究样本混杂不同的组织学类型、囊液成分的复杂性、不同肿瘤血管通透性的差异性 & 感兴趣区定位等因素。因此,卵巢肿瘤囊性成分ADC值的意义尚需规范化的大样本及组织学分类研究明确^[2, 5]。

在对卵巢实性成分的分析中,由于纳入的良恶性肿瘤组织学类型多样,结果也不一致。如Roussel等, Fujii等和Bakir等^[7, 10-11]的研究未显示良性与恶性肿瘤实性成分DWI信号和ADC值的差异,但良性组中包含了成熟畸胎瘤、内膜异位囊肿、子宫平滑肌瘤或卵巢性索间质肿瘤,由于受脂肪、出血、角质成分和胶原组织的T2 black-out效应影响,良性组的DWI信号增

高,ADC值降低。这些疾病在常规MRI上有相对特征性的表现而易于诊断,如果排除了这些疾病的干扰,则可显示良性与恶性实性肿瘤之间的差异。Takeuchi等^[12]研究显示,良性肿瘤的ADC值为 $1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,高于恶性肿瘤的 $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。Li等^[9]研究显示,恶性上皮性肿瘤实性成分ADC值为 $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,低于良性上皮性肿瘤的 $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。Kovac等^[13]的研究也显示恶性肿瘤较良性肿瘤DWI信号高,ADC值低。本研究团队对比了交界性与恶性上皮性肿瘤的DWI表现,发现69%的交界性肿瘤呈中低信号,平均ADC值为 $1.573 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;97%的上皮性卵巢癌呈高信号,平均ADC值为 $0.842 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。两者鉴别诊断的ADC阈值为 $1.041 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,灵敏度、特异度和准确率分别为98%、92%和96%^[3]。当然,鉴别诊断的阈值还需进一步大样本规范化研究。

2 DCE-MRI在卵巢肿瘤中的应用

DCE-MRI的T1WI量化分析方法有半定量和定量分析^[14-15]。半定量方法通过对时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)进行分析,常用参数为开始强化时间、达峰时间(time to peak, TTP)、半峰时间(time of half rising, THR)、强化率(washin rate)、廓清率(washout rate)、增强幅度(enhancement amplitude, EA)、最大斜率(maximum slope, MS)及首过60秒曲线下面积(initial area under curve at 60 s, IAUC₆₀)等。半定量分析具有相应的量化值,可直观反映对比剂的流入情况,但不能准确反映组织中的对比剂浓度。定量方法应用二室药代动力学模型计算出对比剂浓度的变化,定量分析肿瘤的血流信息,反映肿瘤的新生血管程度及微血管表面通透性。定量参数包括反映对比剂从血管进入血管外-细胞外间隙(extravascular-extracellular space, EES)速率的容积转移常数(K_{trans})、反映对比剂从EES回流入血浆的速率常数(K_{ep})、EES容积分数(EES volume, V_e)及血浆容积(plasma volume, V_p)^[15]。DCE-MRI主要用于卵巢良恶性肿瘤的定性和鉴别,以及肿瘤疗效的评估和监测。

在卵巢良恶性肿瘤的定性和鉴别方面, Thomassin-Naggara等^[14]最早用半定量方法来鉴别

上皮性卵巢肿瘤,以邻近的子宫肌层作为内标,结果显示Ⅲ型TIC提示肿瘤为恶性,Ⅰ型TIC提示肿瘤为良性。在卵巢良性、交界性及恶性肿瘤的鉴别诊断中,IAUC₆₀是最精确的指标,EA是3个参数(EA、THR、MS)中相关性最高的指标。他们进一步研究^[16]发现,MS是鉴别卵巢肿瘤良恶性的最好指标,EA、MS与上皮细胞、内皮细胞中的血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)表达水平呈正相关,但与微血管密度无相关性;MS与周细胞包裹指数呈负相关。他们^[17]对附件肿块的定量研究显示,恶性肿瘤比良性肿瘤有着更高的血流量、V_p和rAUC,以及更低的V_e,其中血流量是鉴别诊断中最相关的指标;原发性卵巢恶性肿瘤比交界性肿瘤有着更高的血流量和更短的滞后时间(delay time, Dt);手术中有腹膜转移的肿瘤比没有腹膜转移的恶性卵巢肿瘤Dt值更短。Carter等^[18]的小样本定量研究发现,卵巢癌比良性卵巢肿瘤有更大的IAUC₆₀和K_{ep},而K_{trans}和V_e则无显著差异。

在卵巢肿瘤疗效的评估和监测方面。Sala等^[19]评价了进展期卵巢癌对铂类药物新辅助化疗的反应,发现治疗后应答者的V_e值和K_{ep}值较治疗前明显升高,且明显高于无应答者。Mitchell等^[20]的研究显示,定量DCE-MRI可早期预测卵巢癌残留病灶化疗后的进展,V_p与可溶性VEGFR-1、VEGFR-2显著负相关,K_{trans}与可溶性VEGFR-1、VEGFR-2显著正相关。肿瘤抗血管生成治疗的早期反应评估是另一个热点,动物实验^[21-22]初步结果显示,定量DCE-MRI可评估治疗早期反应。Nathan等^[23]研究小分子血管破坏剂A4磷酸酯联合分子靶向药物贝伐单抗治疗晚期卵巢癌的Ⅰ期临床试验,发现K_{trans}、V_e、K_{ep}及IAUC₆₀显著下降。

3 MRS在卵巢肿瘤中的应用

目前研究多采用单体素点分辨自旋回波波谱(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS)扫描^[24-26]。对于混杂囊实性的卵巢肿瘤来说,化学位移成像(chemical shift imaging, CSI)可在同一时间获得多体素的代谢物水平而更具优势,虽然目前应用较少,但已有研究证实了其可行性^[27]。卵

巢肿瘤的代谢物主要有胆碱(choline, Cho)、N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、脂质(lipid, Lip)和乳酸(lactate, Lac)等,它们在卵巢肿瘤中的意义与其他部位的肿瘤相同,但在卵巢肿瘤的应用方面仅有少量初步研究,其中Cho的意义比较肯定,有助于良恶性的鉴别^[24-26]。

Stanwell等^[24]研究显示,代谢物峰值积分比Cho/肌酐(creatine, Cr)>3.09提示恶性肿瘤,Cho峰缺如或Cho/Cr<1.15提示良性肿瘤,由此推测Cho/Cr比值大小可反映肿瘤恶性程度。李文华等^[28]用Cho峰与噪声之比>2为阈值,可准确鉴别盆腔肿瘤良恶性。本团队研究^[26]显示,恶性实性附件肿瘤的Cho/Cr为8.9,明显高于良性实性附件肿瘤的5.1,鉴别诊断的阈值为7.5,灵敏度、特异度和准确率分别为94%、97%和91%。

NAA的意义还有待进一步明确。研究发现NAA峰见于所有畸胎瘤、良性浆液性囊腺瘤及部分浆液性腺癌,且恶性肿瘤的峰值高于良性肿瘤^[24, 26, 29]。Takeuchi等^[30]研究发现,所有黏液性肿瘤均可见明显升高的NAA峰,而非黏液性肿瘤无或仅可见较低的NAA峰,提示NAA峰有助于鉴别黏液性肿瘤与非黏液性肿瘤。本团队研究^[26]显示,97%的附件实性肿瘤中可见NAA峰,但未发现良恶性肿瘤峰值大小的差异。

Lip是一种存在于细胞膜上的脂质。Cho等^[31]发现,大多数卵巢恶性肿瘤和良性畸胎瘤波谱中1.3 ppm处Lip峰明显升高,但在良性上皮源性肿瘤中未发现该峰。Takeuchi等^[32]研究了Lip峰在T2WI低信号的实性卵泡膜细胞类肿瘤中的灵敏度和特异度,分别为100%和92%,并认为高Lip峰反映细胞内脂肪含量丰富,是卵泡膜细胞类肿瘤的特异性代谢物,有助于这类肿瘤与卵巢纤维瘤和子宫浆膜下肌瘤鉴别。马凤华等研究^[33]显示,61%的附件实性肿瘤中可见Lip峰,其中良性肿瘤Lip/Cr为6.4,恶性肿瘤为10.5,两者差异有统计学意义。

Lac峰能在一定程度上反映肿瘤的生物行为。恶性肿瘤由于生长快速,供氧不足较良性肿瘤明显,易出现该峰。Lac峰可出现在盆腔恶性肿瘤及一些良性肿瘤中,前者峰值明显高于后者,但需排除盆腔脓肿^[34-35]。Massuger等^[36]报

道,恶性肿瘤囊液中Lac浓度是良性囊肿的6倍,认为这是血流减低后缺氧的结果。但本研究团队未发现良恶性实性附件肿瘤的Lac有差异,且其出现率仅为14%^[33]。

磁共振功能成像在卵巢肿瘤中的应用尚处于探索阶段,目前研究多为小样本初步结果,还有待大样本、多中心研究证实。由于卵巢肿瘤组织学和形态学类型复杂,导致结果不一致,亟待单一组织学类型分层研究。另外,技术上的问题还有待进一步改善,如DWI扫描易受运动伪影和磁敏感伪影的影响;DCE-MRI扫描尚难兼顾时间分辨率和覆盖范围,且尚无公认的最优化参数及后处理软件;MRS扫描时盆腔脂肪及水抑制还存在一定困难,女性腹式呼吸及肠道运动伪影等也均会影响MRS质量;各种半定量和定量参数的可重复性还有待规范化研究证实。但相信随着MRI软硬件技术的改进,磁共振功能成像的应用前景必会越来越广阔。

参考文献

- [1] DESOUZA N M, O'NEILL R, MCINDOE G A, et al. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease [J]. *AJR*, 2005, 184(3): 999-1003.
- [2] MOTTEKI T, ISHIZAKA H. Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 12(6): 1014-1019.
- [3] ZHAO S H, QIANG J W, ZHANG G F, et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumors of the ovary: pathological correlation [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(9): 2292-2299.
- [4] MOTTEKI T, ISHIZAKA H. Evaluation of cystic ovarian lesions using apparent diffusion coefficient calculated from turbo FLASH MR images [J]. *Br J Radiol*, 1998, 71(846): 612-620.
- [5] SARTY G E, KENDALL E J, LOEWY J, et al. Magnetic resonance diffusion imaging of ovarian masses: a first experience with 12 cases [J]. *MAGMA*, 2004, 16(4): 182-193.
- [6] 席艳丽, 白旭, 白人驹, 等. MR扩散加权成像对卵巢病变定性诊断的研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2008, 27(4): 466-469.
- [7] ROUSSEL A, THOMASSIN-NAGGARA I, DARAI E, et al. Value of diffusion-weighted imaging in the evaluation of adnexal tumors [J]. *J Radiol*, 2009, 90(5 Pt 1): 589-596.
- [8] NAKAYAMA T, YOSHIMITSU K, IRIE H, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the differential diagnosis of ovarian cystic masses: usefulness of detecting keratinoid substances in mature cystic teratomas [J]. *Magn Reson Imaging*, 2005, 22(2): 271-278.
- [9] LI W, CHU C, CUI Y, et al. Diffusion-weighted MRI: a useful technique to discriminate benign versus malignant ovarian surface epithelial tumors with solid and cystic components [J]. *Abdom Imaging*, 2012, 37(5): 897-903.
- [10] FUJII S, KAKITE S, NISHIHARA K, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions [J]. *Magn Reson Imaging*, 2008, 28(5): 1149-1156.
- [11] BAKIR B, BAKAN S, TUNACI M, et al. Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynaecological adnexial masses: is it useful in the differential diagnosis? [J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(1003): 600-611.
- [12] TAKEUCHI M, MATSUZAKI K, NISHITANI H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of ovarian tumors: differentiation of benign and malignant solid components of ovarian masses [J]. *Comput Assist Tomogr*, 2010, 34(2): 173-176.
- [13] KOVAC J K, TERZIC M, MIRKOVIC M, et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary: MRI findings with emphasis on diffusion-weighted imaging for the differentiation of ovarian tumors [J]. *Acta Radiol*, 2015. [Epub ahead of print].
- [14] THOMASSIN-NAGGARA I, DARAI E, CUENOD C A, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(1): 111-120.
- [15] FRANIEL T, HAMM B, HRICAK H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(3): 616-626.
- [16] THOMASSIN-NAGGARA I, BAZOT M, DARAI E, et al. Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis [J]. *Radiology*, 2008, 248(1): 148-159.
- [17] THOMASSIN-NAGGARA I, BALVAY D, AUBERT E, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR

- imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 738–745.
- [18] CARTER J S, KOOPMEINERS J S, KUEHN-HAJDER J E, et al. Quantitative multiparametric MRI of ovarian cancer [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(6): 1501–1509.
- [19] SALA E, KATAOKA M Y, PRIEST A N, et al. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects [J]. *Radiology*, 2012, 263(1): 149–159.
- [20] MITCHELL C L, O'CONNOR J P, JACKSON A, et al. Identification of early predictive imaging biomarkers and their relationship to serological angiogenic markers in patients with ovarian cancer with residual disease following cytotoxic therapy [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 1982–1989.
- [21] NAKAMURA K, TAGUCHI E, MIURA T, et al. KRN951, a highly potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9134–9142.
- [22] YANG J, KIM J H, IM G H, et al. Evaluation of antiangiogenic effects of a new synthetic candidate drug KR-31831 on xenografted ovarian carcinoma using dynamic contrast enhanced MRI [J]. *Korean J Radiol*, 2011, 12(5): 602–610.
- [23] NATHAN P, ZWEIFEL M, PADHANI A R, et al. Phase I trial of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in combination with bevacizumab in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(12): 3428–3439.
- [24] STANWELL P, RUSSELL P, CARTER J, et al. Evaluation of ovarian tumors by proton magnetic resonance spectroscopy at three Tesla [J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(10): 745–751.
- [25] MCLEAN M A, PRIEST A N, JOUBERT I, et al. Metabolic characterization of primary and metastatic ovarian cancer by ^1H -MRS in vivo at 3T [J]. *Magn Reson Med*, 2009, 62(4): 855–861.
- [26] MA F H, QIANG J W, CAI S Q, et al. MR spectroscopy for differentiating benign from malignant solid adnexal tumors [J]. *Am J Roentgenol*, 2015, 204(6): W724–W730.
- [27] ESSERIDOU A, DI LEO G, SCONFENZA L M, et al. In vivo detection of choline in ovarian tumors using 3D magnetic resonance spectroscopy [J]. *Invest Radiol*, 2011, 46(6): 377–382.
- [28] 李文华, 储彩婷, 张萍, 等. 卵巢内膜样癌的MRI和MRS分析 [J]. *临床放射学杂志*, 2008, 27(4): 470–472.
- [29] KOLWIJCK E, ENGELKE U F, VAN DER GRAAF M, et al. N-acetyl resonances in in vivo and in vitro NMR spectroscopy of cystic ovarian tumors [J]. *NMR Biomed*, 2009, 22(10): 1093–1099.
- [30] TAKEUCHI M, MATSUZAKI K, HARADA M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2640–2646.
- [31] CHO S W, CHO S G, LEE J H, et al. In-vivo proton magnetic resonance spectroscopy in adnexal lesions [J]. *Korean J Radiol*, 2002, 3(2): 105–112.
- [32] TAKEUCHI M, MATSUZAKI K, HARADA M. Preliminary observations and diagnostic value of lipid peak in ovarian thecomas/fibrothecomomas using in vivo proton MR spectroscopy at 3T [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(4): 907–911.
- [33] 马凤华, 强金伟, 蔡宋琪, 等. 采用MR波谱鉴别附件区良、恶性实性肿瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(5): 364–368.
- [34] OKADA T, HARADA M, MATSUZAKI K, et al. Evaluation of female intrapelvic tumors by clinical proton MR spectroscopy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(6): 912–917.
- [35] HASCALIK S, CELIK O, SARAC K, et al. Metabolic changes in pelvic lesions: findings at proton MR spectroscopic imaging [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 60(3): 121–127.
- [36] MASSUGER L F, VAN VIERZEN P B, ENGELKE U, et al. ^1H -magnetic resonance spectroscopy: a new technique to discriminate benign from malignant ovarian tumors [J]. *Cancer* 1998, 82(9): 1726–1730.

(收稿日期: 2016-02-18)